

Grzegorz Dzida¹, Teresa Koblik²

¹Katedra i Klinika Chorób wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Co oznacza dobre wyrównanie metaboliczne cukrzycy — więcej pytań niż odpowiedzi

What does good metabolic control of diabetes mean — more questions than answers

STRESZCZENIE

Pojęcie wyrównania metabolicznego często utożsamia się przeważnie z odsetkiem hemoglobiny glikowanej. Wielu lekarzy intensyfikuje terapię wyłącznie na podstawie tego parametru. Autorzy omawiają konsekwencje posługiwania się parametrem HbA_{1c}, jego związki z regulacją stężenia glukozy, a także odnoszą się do innych parametrów, które powinno się uwzględnić w przypadku konieczności podjęcia decyzji o intensyfikacji i wyborze modelu leczenia. Do czynników tych należą: dobowy profil glikemii, masa ciała pacjenta, skłonność do hipoglikemii, liczba wstrzyknięć insuliny i jakość życia pacjenta. (Diabet. Prakt. 2008; 9, 6: 265–270)

Słowa kluczowe: wyrównanie metaboliczne, HbA_{1c}, cele terapeutyczne

ABSTRACT

Metabolic control is a term frequently used as a synonym of the percentage of glycated HbA_{1c}. Many physicians intensify the therapy considering this parameter only. Authors review consequences of using HbA_{1c} in clinical practice and also indicate other parameters that should be taken into consideration when decision about intensifying diabetes type 2 therapy should be made. Those parameters include daily glucose concentration profiles, patient body

mass, risk of hypoglycaemia, number of injections and quality of life. (Diabet. Prakt. 2008; 9, 6: 265–270)

Key words: metabolic control, HbA_{1c}, therapeutic goals

Wstęp

W niniejszym artykule autorzy podejmują próbę odpowiedzi na pytanie: co oznacza dobre metaboliczne wyrównanie pacjenta? Powszechnie uważa się, że jest to chory, który spełnia odpowiednie kryteria określone przez cele leczenia, związane na przykład: z glikemią na czczo, glikemią popołudniową, HbA_{1c}, wartością ciśnienia tętniczego czy parametrami lipidowymi. Do czynników tych zaliczono też aktywność fizyczną, zalecaną masę ciała, a także stosowanie odpowiedniej diety [1].

Istnienie tych kryteriów — celów leczenia do osiągnięcia — umożliwia ocenę kuracji pacjenta, a także motywuje do podjęcia intensyfikacji terapii. Czynnikiem motywującym do intensyfikacji leczenia nie powinno być pojawienie się kolejnych późnych powikłań cukrzycy. Z różnych względów, w tym także faktu istnienia pamięci metabolicznej, odwrócenie niekorzystnych procesów jest często niemożliwe.

Rola HbA_{1c} w ocenie wyrównania glikemii

Pojawia się kolejne pytanie: dlaczego jednocześnie są dostępne zalecenia różniące się kryteriami wyrównania cukrzycy, w tym HbA_{1c}? Zalecane wartości HbA_{1c} są różne według Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, American Diabetes Association), Międzynarodowej Federacji Dia-

Adres do korespondencji: dr med. Teresa Koblik
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ
ul. Kopernika 15, 31–501 Kraków

Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 6, 265–270

Copyright © 2008 Via Medica

Nadesłano: 02.12.2008 Przyjęto do druku: 18.12.2008

betologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*), Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD). Ta różnica może wynikać ze sposobu opracowywania kryteriów. Najczęściej zalecenia opierają się na wynikach wiarygodnych badań naukowych, przy ich ustalaniu korzysta się także z opinii ekspertów.

Obecnie w diabetologii, podobnie jak w innych dziedzinach medycyny, podejmuje się próby stosowania zasad medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*). Wykorzystanie tych reguł może utrudniać fakt, że istnieje bardzo niewiele badań wykazujących, w jakim stopniu poszczególne parametry wyrównania metabolicznego wpływają na zahamowanie progresji i czy zapobiegają powstaniu odległych powikłań cukrzycy. Obecne zalecenia bazują głównie na rezultatach badań *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) i *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [2, 3]. Ostatnio opublikowane wyniki badań *Action in Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE) czy *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) nie niwelują tych wątpliwości [4, 5].

W badaniu ADVANCE, w grupie leczonej intensywnie uzyskano wartości HbA_{1c} 6,5%, a w grupie poddanej terapii konwencjonalnej — 7,3 %. Mimo to nie uzyskano statystycznie istotnej redukcji powikłań o charakterze makroangiopatii, choć przedstawiona terapia okazała się możliwa do realizacji i bezpieczna [4]. W badaniu ACCORD wykazano, że intensywne leczenie (dążenie do wartości HbA_{1c} 6,4%) skutkowało wzrostem śmiertelności [5]. Jednak nie można bezrefleksyjnie przyjmować wyników badań; należy uwzględnić inne fakty. Poprawa wyrównania mierzona HbA_{1c} była znaczna, osiągnięto ją w szybkim czasie (4 miesiące), a 1/3 osób podała w wywiadzie przebyte epizody sercowo-naczy-

niowe. Komentatorzy tego badania podkreślają istotne fakty, takie jak większa częstość epizodów hipoglikemii i znaczny przyrost masy ciała w grupie leczonej intensywnie [6]. Ponadto przeprowadzone badania [ADVANCE, ACCORD, *Veterans Affairs-Diabetes Trial* (VADT)] dotyczyły pacjentów z długo trwającą cukrzycą. Brak wyraźnych korzyści w odniesieniu do zmniejszenia częstości powikłań makroangiopatycznych, wynikających z redukcji odsetka HbA_{1c} , zwrócił uwagę na fakt, że intensywne działania terapeutyczne, powodujące istotne obniżenie stężeń glukozy, obserwowane w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia, mogą nie być korzystne w przypadku pacjentów, u których „źle wyrównana” cukrzyca (według obecnych kryteriów) trwa wiele lat i w organizmach chorych przypuszczalnie dochodzi do zmian adaptacyjnych, których natury dotychczas nie poznano. Tę hipotezę wydają się potwierdzać wyniki badań *Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2* (STENO-2) i UKPDS, w których intensywna terapia cukrzycy *de novo* przyniosła istotne zmniejszenie liczby epizodów wynikających z makroangiopatii [7, 8].

W tabeli 1 przedstawiono wartości HbA_{1c} zalecane przez międzynarodowe i narodowe towarzystwa. Najniższa zalecana wartość to 5%, a najwyższa 7,5%. Powstaje pytanie — która wartość jest słuszna?

Zalecenia opierają się na wynikach powszechnie dostępnych badań naukowych, jednak bardzo się różnią między sobą. Niektóre są bardziej liberalne (ADA), inne — bardziej restrykcyjne. Na pewno istotne znaczenie ma w tym wypadku opinia eksperta, a także pewne ograniczenia kulturowo-społeczne. Należy też uwzględnić różne metody standaryzacji badania lub jego wykonywania, dlatego

Tabela 1. Cele leczenia — wartości HbA_{1c}

Organizacja	HbA_{1c} (%)
American Association of Clinical Endocrinologists	< 6,5
American College of Physicians	< 7,0
American Diabetes Association	< 6,0–7,0
Asia-Pacific Type 2 Diabetes Policy Group	< 6,5
Canadian Diabetes Association	6,0–7,0
International Diabetes Federation	< 6,5
National Institute For Health and Clinical Excellence (England and Wales)	6,5–7,5
International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine	5
Japan Diabetes Society/Japanese Society for Clinical Chemistry	6
Sweden	< 6,5

też ADA, IDF i Europejskie Towarzystwo Badań nad Otyłością (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) opublikowały konsensus dotyczący globalnego ujednolicenia metod wykonywania tego pomiaru [9].

Jaka jest wiarygodność wyniku HbA_{1c} w ocenie wyrównania cukrzycy?

Wobec braku możliwości wiarygodnego monitorowania chwilowych wartości stężenia glukozy wykorzystuje się pomiary odsetka HbA_{1c} i jak dotąd wydaje się, że pozostanie on najważniejszym parametrem wyrównania glikemii, ale warto pamiętać o jego niedoskonałościach. Stężenie HbA_{1c} koreluje najlepiej ze średnim stężeniem glukozy w osoczu, a jego wartość praktycznie pozostaje niezmienną przez około 100 dni, czyli w czasie życia erytrocytu. Ma to swoje praktyczne implikacje w postaci faktu, że w przypadku niestabilnych stężeń glukozy, podlegających znacznym wahaniom dobowym, odsetek HbA_{1c} może nie odzwierciedlać rzeczywistego wyrównania cukrzycy [10, 11]. Obecne są bowiem hiperglikemie poposiłkowe, nawet nierejestrowane za pomocą zbyt rzadko wykonywanych pomiarów glukometrem, a także epizody hipoglikemii, również nieodczuwanych przez pacjenta. Można to zobrażać poniższą symulacją przedstawioną na rycinie 1 [12].

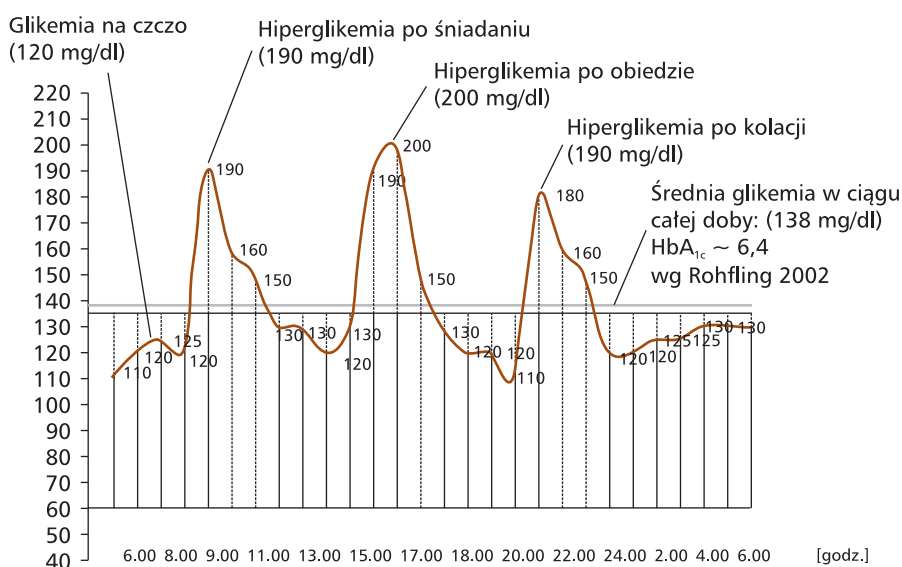
Stężenie HbA_{1c} jako parametr ma inne ograniczenia, niemniej obecnie pozostaje zarówno klinicznym, jak i epidemiologicznym wyznacznikiem wy-

równania glikemii. W niektórych krajach zarejestrowane są inne wskaźniki, jak alfa-glucitol. Można przedstawić listę czynników zawyżających lub zaniżających HbA_{1c} bądź prawdopodobnie wpływających na ten odsetek.

Należy się więc zastanowić, czy HbA_{1c} nie jest raczej wyznacznikiem rozwoju powikłań o typie mikro- niż makroangiopatii — jak stwierdził Duckworth w czasie wykładu na kongresie ADA w San Francisco (8 czerwca 2008, 68th Scientific Sessions, wykład: *Cardiovascular Outcomes by Glycemic Control Treatment Arm*). Wyniki (jeszcze niepublikowane) badania VADT wskazują bowiem na porównywalną częstość występowania powikłań makroangiopatycznych w grupie leczonej intensywnie (średni odsetek HbA_{1c} — 6,8%) oraz w grupie leczonej według bardzo liberalnych kryteriów wyrównania (średnie HbA_{1c} — 8,4%).

Hiperglikemia poposiłkowa jako wskaźnik wyrównania glikemii

Wspomniane towarzystwa w swoich zaleceniach uznały glikemię poposiłkową za wskaźnik wyrównania glikemii; podano także jej związek z przewlekłymi powikłaniami o typie makroangiopatii. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) i EASD w swoich zaleceniach, prezentując ten związek, powołują się na badania klasy I, przy stopniu wiarygodności A. Z kolei IDF w tej samej sprawie powołuje się na badania tak zwanego poziomu +1, który obejmuje



Rycina 1. Symulowany profil dobowy glikemii i wyliczona na jego podstawie średnia glikemia dobową. Przykład ten ilustruje fakt, że mimo znacznych hiperglikemii w ciągu dnia pacjent może się cechować całkowicie możliwym do zaakceptowania stężeniem HbA_{1c}

takie badania, jak: dobrze przeprowadzone meta-analizy, przeglądy systematyczne lub badania kliniczne z niewielkim ryzykiem błędu systematycznego. Tak więc związek między glikemią poposiłkową a przewlekłymi powikłaniami potwierdzono w badaniach zgodnie z zasadą EBM [13]. Wiadomo więc, że ta zależność istnieje, ale nie wiemy, jaką wartość glikemii po posiłku należy uznać za spełniającą kryteria dobrego wyrównania cukrzycy. Również w tej sprawie opinie są podzielone, a zalecane wartości dla glikemii poposiłkowej zawierają się w przedziale 135–180 mg/dl. Sprawę utrudnia też fakt, że posługując się glukometrem i zalecanym czasem oznaczania glikemii poposiłkowej, nie rejestruje się wielu epizodów hiperglikemii, co wykazały obserwacje z zastosowaniem ciągłego monitorowania stężenia glukozy (CGMS, *continuous glucose monitoring system*) [14]. Ten sposób rejestrowania glikemii pozwolił też na bardziej wnikliwą ocenę modeli leczniczych zalecanych w wytycznych. Na przykład, gdy oceniano skuteczność diety niskokalorycznej (1490 kcal) zalecanej chorym na cukrzycę, stosowanie tego typu żywienia wpływało na zmniejszenie średniej glikemii, natomiast stężenie glukozy po posiłku nie zmniejszało się znacząco w porównaniu ze stężeniami międzyposiłkowymi [15]. Zwłaszcza poposiłkowe glikemie po śniadaniu i po kolacji były większe, jednak były to różnice nieistotne statystycznie. Ma to tym większe znaczenie, że nawet chwilowe wysokie stężenia glukozy mogą być przyczyną pogorszenia funkcji układu sercowo-naczyniowego poprzez wpływ na funkcję śródbłonna [16, 17].

Dlatego, przynajmniej jeśli chodzi o zalecaną dietę, kierowanie się w jej stosowaniu indeksem glikemicznym jest jak najbardziej słuszne, potwierdza, że stosowanie wyłącznie diety jest nieskutecznym sposobem leczenia i pozwala na akceptowanie terapii, które po dokładnej analizie okazuje się bardzo nieskuteczne.

Ponadto wyniki badań, a także codzienna obserwacja kliniczna wykazują, że hiperglikemia poposiłkowa występuje już w stanie określanym jako przedcukrzycowy, kiedy wskaźnik HbA_{1c} pozostaje jeszcze w zakresie normy. W pracy opublikowanej w 2004 przez Woerle i wsp. osoby uważane za zdrowe, z niskimi wartościami HbA_{1c} po teście obciążenia 75 g glukozy, kwalifikowano jako pacjentów w stanie przedcukrzycowym, a nawet chorych na cukrzycę [18]. Glikemia na czczo w tej grupie rzadko była podwyższona. Można zatem przypuszczać, że umiarkowana hiperglikemia to głównie stan występujący po posiłkach, a nie na czczo. Woerle i wsp. stwierdzają, że u chorych na cukrzycę konieczna jest

kontrola glikemii po posiłkach, nawet u tych osób, u których odsetek HbA_{1c} jest stosunkowo niski. Ponadto autorzy wykazują wyraźnie, że u osób ze skłonnością do hiperglikemii po posiłkach praktycznie nie występuje wysoki odsetek HbA_{1c} . Dowodzą tego także prace Monniera, w których wykazano, że im niższy odsetek HbA_{1c} , tym większy udział w procesie glikacji mają poposiłkowe wzrosty glikemii [19].

Hipoglikemia — ważna czy nie?

Kolejne pytanie, jakie należy zadać, to czy można w terminie „dobrze wyrównana metaboliczna cukrzyca” nie uwzględniać faktu, jakim jest hipoglikemia? Czy u dobrze wyrównanego metabolicznie pacjenta ryzyko hipoglikemii jest wysokie mimo dobrego odsetka HbA_{1c} ? Zarówno w badaniach DCCT i UKPDS wykazano, że dobre wyrównanie cukrzycy i niższy odsetek HbA_{1c} wiążą się z częstszym występowaniem epizodów hipoglikemii [20, 21]. O niekorzystnym wpływie hipoglikemii na organizm, na przebieg cukrzycy i związek epizodów hipoglikemii z incydentami sercowo-naczyniowymi wskazywano w wielu badaniach, zwłaszcza publikowanych w pismach kardiologicznych. Zjawisko to tłumaczy się takimi mechanizmami, jak nasilenie zaburzeń rytmu, narastanie apoptozy, nadmierna aktywacja układu adrenergicznego czy nasilenie niedotlenienia [22]. To niekorzystne zjawisko potwierdziły wyniki badania ACCORD. Próba wyjaśnienia nadmiernej śmiertelności i zwiększonej liczby hospitalizacji w grupie leczonej intensywnie wskazuje też na występowanie dużej liczby epizodów hipoglikemii w tej grupie, w której zanotowano 538 incydentów ciężkich hipoglikemii, w porównaniu ze 179 w grupie leczonej konwencjonalnie. Można więc zastanowić się, co to znaczy i czy nie ma możliwości skutecznego leczenia bez nadmiernych hipoglikemii? Podobne wyniki uzyskano w ogłoszonym, a niepublikowanym badaniu VADT [23]. Z punktu widzenia lekarza praktyka należy znowu zadać sobie pytanie, czy satysfakcjonująca będzie niższa wartość HbA_{1c} przy znacznej liczbie epizodów hipoglikemii. Metoda ciągłego monitorowania glikemii wskazuje na jeszcze jedno zjawisko — na podstawie obserwacji część epizodów hipoglikemii jest ona obecna, a nieuświadomiona przez pacjenta; szczególnie dotyczy to hipoglikemii nocnych. Czy należy zmierzać za wszelką cenę do odpowiednich wartości HbA_{1c} , czy działania lekarzy nie powinny mieć charakteru kompromisowego — uzyskania jak najlepszego wyrównania glikemii, przy najmniejszej liczbie epizodów hipoglikemii i ograniczeniu przyrostu masy ciała, czyli leczenie powinno być jednocześnie skuteczne i bezpieczne.

Masa ciała

Problem prawidłowej masy ciała jest bardzo istotny, zwłaszcza w cukrzycy typu 2, choć w badaniu DCCT wykazano również, że w grupie leczonej intensywnie przyrost masy ciała był większy niż w grupie leczonej konwencjonalnie. Tak więc pogląd, że przyrost masy ciała nie dotyczy chorych na cukrzycę typu 1, jest mitem [24].

Czy można uznać za dobrze wyrównany stan pacjenta sukcesywnie przybierającego na wadze również wskutek zastosowanego leczenia? Wyniki badań dotyczących masy ciała pozwalają na wybór modelu leczniczego, w którym ten przyrost jest ograniczony, lub możliwy jest wręcz spadek masy ciała.

Jakość życia jako element wyrównania cukrzycy

Temat ten jest raczej przedmiotem przemyśleń i spotkań autorów z psychologami niż badań naukowych, chociaż są dostępne dane w tym zakresie.

W kryteriach wyrównania cukrzycy musi się mieścić jakość życia pacjenta; nie możemy bezdusznie dążyć do celu, jednocześnie musimy mieć na względzie stereotypy, które zaburzają pojmowanie świata. Przykładem takiego stereotypu jest teza, że większa liczba wstrzyknień pogarsza jakość życia chorego. Jeżeli pozwala to na bardziej komfortowe życie, zmienność posiłków, jak również spożywanie niezalecanych, ale realnie obecnych niedozwolonych pokarmów, to wybór bywa prostszy, niż się wydaje lekarzom [25].

Ten komfort zapewnia stosowanie analogów insuliny. Możliwe jest ich przyjmowanie bezpośrednio przed posiłkiem, w czasie, a nawet po posiłku, co stwarza szerokie pole do zastosowania w przypadku osób w starszym wieku o zmiennych apetycie, a także dla chorych aktywnych, o nieregularnym i często nieprzewidywalnym rozkładzie zajęć, które nie mają cierpliwości i czasu na co najmniej 20-minutowe oczekiwanie między posiłkiem a wstrzyknięciem insuliny.

Jakie jest rozwiązanie przy obecnym stanie wiedzy?

Leki, jakimi dysponujemy, a także dostępne modele terapeutyczne w coraz większym stopniu pozwalają na pogodzenie tych całkowicie sprzecznych celów leczenia. Możliwe jest osiągnięcie dobrych parametrów wyrównania (HbA_{1c} , glikemia poposiłkowa) przy mniejszej częstości hipoglikemii lub mniejszym przyroście masy ciała, a jednocześnie z zachowaniem bezpieczeństwa leczenia i lepszej jakości życia.

Na przykład, stan pacjenta jest dość dobrze wyrównany, HbA_{1c} wynosi 6,9%, chory stosuje mieszanki insuliny ludzkich (np. Mixtard 30). W tym przypadku należy się zastanowić, czy warto zmieniać model leczenia na dwufazowy analog insuliny (np. NovoMix 30). Odpowiedź, jaka się nasuwa, brzmi negatywnie, skoro stan pacjenta jest dobrze wyrównany.

Mimo to powstaje następne pytanie — czy jednak nie można osiągnąć odpowiedniego odsetka HbA_{1c} , stosując model zapewniający lepszą jakość życia, większe zadowolenie z leczenia, mniejszą liczbę epizodów hipoglikemii czy wreszcie mniejszy przyrost masy ciała. Są jednak argumenty naukowe, takie jak wyniki badań PRESENT, wykazujące poprawę HbA_{1c} przy stosowaniu dwufazowych analogów insuliny zamiast mieszanki insuliny ludzkiej [26].

Kryteria dobrego wyrównania cukrzycy polegają na kompromisie między uciążliwością terapii a korzyścią, jakie się z nią wiążą. Jak najlepsze leczenie cukrzycy nie ma jednej opcji, ale na pewno kilka liczb zawartych w standardach nie może zdominować terapii, wyrównanie cukrzycy należy rozważać wielopłaszczyznowo i, niestety, konieczny jest wybór mniejszego zła.

Także definicje dobrze wyrównanego stanu pacjenta w obecnym ujęciu należy poddać weryfikacji. Pierwszeństwo powinien mieć model uwzględniający wszystkie te parametry, takie jak dobre wyrównanie, w tym glikemia poposiłkowa, dobra jakość życia, mniej epizodów hipoglikemii, mniejszy przyrost masy ciała. Stosując analogi insuliny, jesteśmy najbliżej pożądanego celu.

Wnioski

1. Konieczne jest rozważenie innego rozumienia określenia „dobre metaboliczne wyrównanie pacjenta”.
2. Celem nowoczesnego leczenia cukrzycy jest poszukiwanie idealnego modelu leczenia uwzględniającego wiele parametrów.

PIŚMIENNICTWO

1. ADA. Standards of medical care in diabetes — 2007. Diabetes Care 2007; 30 (supl. 1): S4–S41.
2. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 977–986.
3. Turner R.C., Holman R.R., Cull C.A., Stratton I.M., Matthews D.R., Frighi V. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–853.

4. ADVANCE Collaborative Group; Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.
5. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C., Bigger J.T., Buse J.B. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
6. Hoogwerf B.J. Does intensive therapy of type 2 diabetes help or harm? Seeking accord on ACCORD. *Cleve Clin. J. Med.* 2008; 75: 729–737.
7. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V.H., Parving H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383–393.
8. Turner R.C., Millns H., Holman R.R. Coronary heart disease and risk factors in NIDDM — experience from the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetologia* 1997; 40 (supl. 2): S121–S122.
9. Hicks J., Muller M., Panteghini M., John G., Deeb L., Buse J. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA_{1c} measurement: The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetologia* 2007; 50: 2042–2043.
10. Home P.D. HbA_{1c}: the case for using estimated average glucose (eAG). *Diabet. Med.* 2008; 25: 895–898.
11. Kilpatrick E.S. Haemoglobin A(1c) in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61: 977–982.
12. Rohlfing C.L., Wiedmeyer H.M., Little R.R., England J.D., Tennill A., Goldstein D.E. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}. Analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 275–278.
13. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation, 2005. 2007 Brussels. Ref. type: internet communication.
14. Monnier L., Colette C., Leiter L., Ceriello A., Hanefeld M., Owens D. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: response to Kilpatrick i wsp. *Diabetes Care* 2007; 30: 185–186.
15. Colette C., Ginot C., Boegner C., Benichou M., Pham T.C., Cristol J.P. Dichotomous responses of inter and postprandial hyperglycaemia to short-term calorie restriction in patients with type 2 diabetes. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35: 259–264.
16. Ceriello A.A.U., Martinelli L., Da Ros R., Marra G., Quagliaro L., Piconi L. Postprandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabet. Med.* 2004; 21: 171–175.
17. Ceriello A., Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 816–823.
18. Woerle H.J., Pimenta W.P., Meyer C., Gosmanov N.R., Szoke E., Szombathy T. Diagnostic and therapeutic implications of relationships between fasting, 2-hour postchallenge plasma glucose and hemoglobin A1c values. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1627–1632.
19. Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care* 2003; 26: 881–885.
20. Stratton I.M., Adler A.I., Andrew H., Neil W., Matthews D.R., Manley S.E. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
21. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am. J. Med.* 1991; 90: 450–459.
22. Svensson A., McGuire D.K., Abrahamsson P., Dellborg M. Hypoglycemia during hospitalisation — important risk marker of mortality in diabetic patients with acute coronary events. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (supl. 1): 248.
23. Halimi S. ADVANCE, VADT, ACCORD — lowering blood glucose remains necessary: warnings against hasty and harmful conclusions ADVANCE, VADT, ACCORD — Faire Baisser La Glycémie Reste N-Cessaire: Gare Aux Conclusions Hâtives Et Nuisibles. *Med. Mal. Metab.* 2008; 2: 334–335.
24. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y.C., Genuth S.M., Lachin J.M., Orchard T.J. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2643–2653.
25. Ligthelm R.J. Number of daily insulin injections required does not affect patient well being. *Diabetes* 2005; 54 (supl. 1): A501.
26. Shestakova M., Sharma S.K., Almustafa M., Min K.W., Ayad N., Azar S.T. Transferring type 2 diabetes patients with uncontrolled glycaemia from biphasic human insulin to biphasic insulin aspart 30: experiences from the PRESENT study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 3209–3214.